尿路結石症の発生原因に対する内分泌学的検討

第Ⅲ報 カルシウム結石症におけるカルシウム代謝と上皮小体機能について

近畿大学泌尿器科学教室 郡 健 二 郎
(主任: 栗田孝教授)

ENDOCRINOLOGICAL STUDIES ON PATHOGENESIS ON UROLITHIASIS

III. Calcium Metabolism and Parathyroid Function of Calcium Urolithiasis

Kenjiro Kohri

Department of Urology Kinki University School of Medicine

(Director: Prof. T. Kurita)

The calcium metabolism was investigated from electrolyte and endocrinological point of view in 109 male subjects with calcium urolithiasis and 37 normal male subjects without such a history.

1) The urine calcium excretion was higher in stone formers than in control subjects. [173 ± 89 mg/day (mean $\pm$ SD) vs. 134 ± 77 mg/day, $P < 0.01$]. Stone formers were classified into two large groups with 288 mg/day [mean $\pm$ 2SD of control urinary calcium excretion] as the border line between groups.

2) Urinary cyclic AMP excretion, plasma parathyroid hormone (PTH), and renal tubular reabsorption of phosphate (%TRP) were lower in hypercalciuric stone group than in normocalciuric stone group. These phenomena suggest that the parathyroidal function of the hypercalciuric stone group is suppressed.

3) There was a significant negative correlation of urinary cyclic AMP excretion with urinary calcium excretion in the control group ($P < 0.01$), but not in the normocalciuric stone group. Therefore, we classify normocalciuric stone formers into three groups according to urinary cyclic AMP and urinary calcium excretion for three days. Type I; Increased urinary cyclic AMP is accompanied by decreased urinary calcium. Type II; Increased urinary cyclic AMP is accompanied by increased urinary calcium. Type III; The other patterns between both urinary excretions. In only Type I of normocalciuric stone group (81 cases), negative correlation could be demonstrated between both urinary excretions ($P < 0.05$). However, in Type II (7 cases), the urinary excretion of cyclic AMP was correlated positively with urinary calcium excretion as hyperparathyroidism ($P < 0.01$).

These reports suggest that there is a clear difference in the mechanism of stone formation between Type I and Type II. In Type I, the change of calcium values may follow one of parathyroidal function, while in Type II, parathyroids may have an initiative in calcium and parathyroidal metabolism, and have a major effect of some sort on urolithiasis and factors such as matrix, which appear to play a major role.

4) There was a strong negative correlation between %TRCa[#] and urinary calcium excretion in Type I ($P < 0.001$), but some cases of Type II were plotted far from the regression line, and no correlation could be obtained in Type II.

5) Positive correlation could be demonstrated between cyclic AMP content of renal cortex and urinary cyclic AMP excretion, and negative correlation between cyclic AMP content of renal cortex and urinary calcium excretion. Cyclic AMP content was larger in renal cortex than in renal medulla. These results suggest that parathyroid hormone may act on the renal cortex and, therefore, urinary cyclic AMP is supposed to be the second messenger of PTH.

6) Urinary magnesium excretion was significantly higher in hypercalciuria than in normocalciuria ($P < 0.05$). There was a strong positive correlation between the urinary excretion of magnesium and calcium in the stone former group ($P < 0.01$).

Significant correlation could not be found between the urinary cyclic AMP excretion and the electrolytes except for urinary calcium.

7) There was no significant difference between the urinary cyclic AMP of single stone formers and recurrent (and/or multiple) ones. The urinary excretion of calcium was slightly higher in recurrent stone formers than single ones, but this difference was not significant.

要旨：尿路結石症の原因の1つに Ca 代謝異常があるとの考えの下に，Ca 代謝と関係深い電解質並びに内分泌の両面から，結石症の Ca 代謝について調べた。その結果，① 結石群（男性のみ109例）の尿中 Ca 排泄量（U-Ca）は $158 \pm 98 \text{ mg/day}$ で対照群（男性のみ37例）の $134 \pm 77 \text{ mg/day}$ に比べ多かった。そこで対照群（CG）の平均 $\pm 2\text{SD}$ の値の 288 mg/day をもって結石群を高 Ca 尿症群（HC）（16例）と正常 Ca 尿症群（NC）（93例）の2群に分け，検討を進めた。② HC では尿中 cyclic AMP（U-cAMP），血清 PTH 値，及び%TRCa* は CG や NC に比べ低く，%TRP は逆に著しく高かった。これより HC では何らかの機序で上皮小体機能が抑制されているものと考えられた。③ CG では U-cAMP と U-Ca との間に負の相関関係があつたが，NC では相関はなかつた。そこで NC の個々の症例において3日連続測定したこの両排泄量の関係から NC は次の3型に分類し得た。第Ⅰ型は両排泄量が対照群同様，負の傾きを示す群で，この症例（81例）だけでは両排泄量は負の相関があり，この群の上皮小体は Ca 値の変化に対し反応すると考えられ，一方第Ⅱ型は上皮小体機能亢進症のように正の傾きを示す群で，この症例（7例）だけでは正の相関を認め，上皮小体機能に主体性があると推察された。第Ⅲ型（5例）はいずれにも属さない群であつた。④ 第Ⅰ型では%TRCa と U-Ca とは強い負の相関があつたが，第Ⅱ型ではなかつた。⑤ 腎組織内 c-AMP 濃度は U-cAMP や U-Ca との間に各々正及び負の相関があつた。また骨皮質内濃度は髄質より高値であつた。

上部尿路結石症の原因を調べるに際し，尿路結石の成分の約9割はカルシウム（以下 Ca と略す）を含んでいることや，尿路結石症患者の中には非結石患者に比べ，尿中 Ca 排泄量が多いことは注目に値する。著者はこれらの事から尿路 Ca 結石の発生原因の1つに，Ca 代謝異常があるものと推測し，尿路 Ca 結石症における Ca 代謝の動態の究明を内分泌学的立場からおこなつてきた¹⁾²⁾。

前報²⁾においては尿路結石を合併し，かつ高 Ca 尿症を呈する代表的な疾患である上皮小体機能亢進症における Ca 代謝について尿中 cyclic AMP を中心とする上皮小体機能との関連性から検討した。その結果，尿中 cyclic AMP は PTH や血清及び尿中 Ca 値とよく相関していることや，さらに上皮小体腺腫摘除後尿中 cyclic AMP 値は速やかにかつ著しく低下することから，尿中 cyclic AMP は上皮小体機能をよく表現しているものと考えられた。さらに上皮小体機能亢進症の Ca 代謝の病態についても若干の知見を得た。

しかし上皮小体機能亢進症は尿路結石症における高 Ca 尿症を呈する症例の極く一部を占めるにすぎず，他の多くはその原因がまだ明かではない。そこで今回は，これらの原因が明かでない他の尿路 Ca 結石症の Ca 代

謝を解明することを目的として，先ず Ca 代謝と関係が深いとされる血中，尿中および腎組織内の電解質について検討し，さらに内分泌学的には cyclic AMP を中心にして上皮小体機能を検索した。

対象および方法

対象は1977年12月から1979年12月までに当科に入院した上部尿路 Ca 結石患者109例（平均年齢 38.8 ± 10.7 歳）と，対照群としては尿路系に異常がなく，結石患者とは同年齢層の37例（平均年齢 42.7 ± 8.8 歳）を選んだ。また内分泌疾患や代謝疾患などの結石の原因が明かな症例は除外すると共に，性差による種々の影響を除くため，今回は男性についてのみ検討した。検査対象は1日の尿中クレアチニン排泄量が800mg 以上で，血清クレアチニン値が2mg/dl 以下と腎機能が正常と考えられる症例に限つた。食餌は1日の Ca 含有量が約700mg，Pi 含有量が約1,000mg，Na 含有量が約3,500mg，Mg 含有量が約400mg の入院食とし，安静下のもとに24時間蓄尿および採血を3日間続けておこなつた。

腎組織は腎切石術時に採集した18例と，対照群としては，腎結石症以外の疾患で腎摘除術をした際の正常と思われる腎組織6例と，剖検時に得た4例の計10例とした。組織は秤量後直ちに液体窒素で凍結保存し，下記の

測定に供した。

今回検討した検査項目とその測定方法は、次の通りである。血清総カルシウム量と、血清リン（以下 Pi と略す）量の測定は Technicon 製 SMAC により、又血清イオン化カルシウム（以下 Ca* と略す）は Orion Model SS-20、又尿中 Ca 排泄量は Calcium C-test Wako 法（OCPC 法）、又尿中 Pi 排泄量は Phosphor-B test Wako 法（モリブデンブルー法）、また血清および尿中マグネシウム（以下 Mg と略す）値は原子吸光法、血清クレアチニン量は Technicon 製 SMAC、尿中クレアチニン排泄量は Folin Wu 法にて測定した。cyclic AMP については第 1 報¹⁾に示した方法により、また血清上皮小体ホルモン（以下 PTH と略す）は栄研キットを用い Radioimmunoassay 法にて測定をした。

〔腎組織内 Ca 濃度の測定方法〕

組織を秤量後、薄皿上にて約 1mm のスライス状に薄切りし、IPC-1000 シリーズ低温灰化装置にて真空灰化後、0.5N 硝酸 3ml にて溶解した。その溶解液の Ca 含有量をフルオセラ Ca 測定液にて、平沼 CM-2、Ca-Mg カウンターを用い測定した。

〔腎組織内 cyclic AMP 濃度の測定方法〕

凍結した組織を 100mg 前後に秤量後、2 または 3ml の 6%トリクロル酢酸（TCA）を添加しホモジナイズの後、3,000γpm にて15分間遠心分離を2回繰返した。以上の操作は 0～4℃の条件下でおこなった。遠心分離した上清を 5ml の水飽和エーテルで3回処理を繰返し、cyclic AMP を抽出した後、測定まで凍結保存をした。cyclic AMP の測定は既述¹⁾の方法によった。

結 果

1. 対照群と尿路結石群における尿中電解質排泄量について (Fig. 1, Table 1)

対照群の1日の尿中 Ca 排泄量は $133.6 \pm 77.0 \text{mg/day}$ (平均 $\pm$ SD) で、クレアチニン比では $0.120 \pm 0.071 \text{mg/g. Cr}$ であつた。一方結石群では各々 $157.8 \pm 97.8 \text{mg/day}$ と $0.134 \pm 0.077 \text{mg/g. Cr}$ と多い Ca 排泄量であつた。そこで対照群の平均 $\pm$ 2SD の値である 288mg/day を境に結石群を2群に分けてみると、高 Ca 尿症群 (16例) と

Fig. 1 対照群と尿路結石群（正常 Ca 尿症群と高 Ca 尿症群）における尿中 Ca 排泄量。

Table 1 対照群と尿路結石症（正常 Ca 尿症群と高 Ca 尿症群） における尿中電解質および尿酸排泄量値。

	Control (n=37)	Normocalciuria (n=93)	Hypercalciuria (n=16)	p-value **		
				C : N	C : H	N : H
Urinary Creatinine (mg/day)	1177.8 ± 399.5*	1365.0 ± 466.1	1223 ± 300.1	n.s	n.s	n.s
Ca (mg/day)	133.6 ± 77.0	127.1 ± 59.0	336.2 ± 88.1	n.s	p<0.001	p<0.001
Ca (mg/g. Cr)	0.120 ± 0.071	0.109 ± 0.045	0.276 ± 0.071	n.s	p<0.001	p<0.001
Pi (mg/day)	446.1 ± 196.5	550.7 ± 283.2	439.5 ± 198.6	p<0.05	n.s	p<0.05
Mg (mg/day)	62.4 ± 37.6	58.0 ± 35.2	75.2 ± 27.2	n.s	n.s	p<0.05
Na (mEq/day)	139.3 ± 66.0	131.3 ± 65.6	148.1 ± 47.9	n.s	n.s	n.s
Uric acid (mg/day)	615.3 ± 377.8	609.8 ± 400.8	650.7 ± 236.7	n.s	n.s	n.s

* mean $\pm$ SD, ** n.s.: not significant

正常 Ca 尿症群 (93例) となつた。以下この2群と対照群3群について検討をした。

先ず尿中 Ca 排泄量については Fig. 1 のごとく、高 Ca 尿症群は対照群及び正常 Ca 尿症群の2群に比べ、有意に多くの排泄量を認めたが ($p < 0.001$) 正常 Ca 尿症群と対照群との間には差異は認められなかつた。

Ca 以外の尿中電解質については Table 1 に示した。先ず尿中 Pi 排泄量については正常 Ca 尿症群の方が対照群および高 Ca 尿症群の両群よりも有意に多くの排泄がみられた ($p < 0.05$)。しかし対照群と高 Ca 尿症群との間には有意差はなかつた。

尿中 Mg 排泄量に関しては高 Ca 尿症群の方が正常 Ca 尿症群よりも有意に多くの排泄量をみたが ($p < 0.05$)、他の群間には有意差は認められなかつた。尿中 Na および尿酸の排泄量では共に3群間での排泄量はほぼ同値であつた。

2. 血清電解質の値について (Table 2)

血清 Ca および Ca^{2+} 値は、高 Ca 尿症群においても、正常 Ca 尿症群および対照群との間には差異は認められなかつた。同様に尿中排泄量では有意差がみられた Pi, Mg についても、高 Ca 尿症群は他の2群に比べ血清 Pi 値は低く、血清 Mg 値は高い傾向を認めたが有意差とは云い難かつた。血清 Na 値、血清尿酸値も3群間で差異は認めなかつた。

3. 上皮小体機能を表わす指標の値について (Table 3)

尿中 cyclic AMP 排泄量は、高 Ca 尿症群では、対照群や正常 Ca 尿症群に比べ有意に低い値を呈していた ($p < 0.05$)、(Fig. 2)。一方血漿 cyclic AMP は3群間に差異はなく、その値は前報²⁾で報告した上皮小体機能症の値とも近かつた。

血清 PTH 値も尿中 cyclic AMP 同様、正常 Ca 尿

Table 2 対照群と尿路結石症群 (正常 Ca 尿症群と高 Ca 尿症群) とにおける血清電解質値および尿酸値。

	Control (n=37)	Normocalciuria (n=93)	Hypercalciuria (n=16)	p-value **		
				C : N	C : H	N : H
Serum Creatinine (mg/dl)	1.2 $\pm$ 0.2*	1.3 $\pm$ 0.3	1.1 $\pm$ 0.1	n.s	$p < 0.01$	$p < 0.01$
Ca (mg/dl)	9.5 $\pm$ 0.5	9.7 $\pm$ 0.5	9.6 $\pm$ 0.5	n.s	n.s	n.s
Ca^{2+} (mg/dl)	4.5 $\pm$ 0.3	4.6 $\pm$ 0.3	4.6 $\pm$ 0.3	n.s	n.s	n.s
Pi (mg/dl)	3.0 $\pm$ 0.5	2.9 $\pm$ 0.4	2.8 $\pm$ 0.4	n.s	n.s	n.s
Mg (mg/dl)	1.9 $\pm$ 0.2	1.9 $\pm$ 0.2	2.0 $\pm$ 0.2	n.s	n.s	n.s
Na (mEq/l)	139.6 $\pm$ 3.6	138.5 $\pm$ 3.7	141.7 $\pm$ 2.7	n.s	n.s	n.s
Uric acid (mg/dl)	5.5 $\pm$ 1.4	5.9 $\pm$ 1.1	5.8 $\pm$ 1.1	n.s	n.s	n.s

* mean $\pm$ SD, ** n.s: not significant

Table 3 対照群と尿路結石症群 (正常 Ca 尿症群と高 Ca 尿症群) とにおける上皮小体機能の値。

	Control (n=37)	Normocalciuria (n=93)	Hypercalciuria (n=16)	p-value **		
				C : N	C : H	N : H
Urinary cyclic AMP (μ moles/g. Cr)	3.39 $\pm$ 1.62*	3.21 $\pm$ 2.59	2.37 $\pm$ 1.29	n.s	$p < 0.05$	$p < 0.05$
Plasma cyclic AMP (p mole/ml)	24.6 $\pm$ 6.4	21.2 $\pm$ 7.3	25.6 $\pm$ 8.3	n.s	n.s	n.s
Serum PTH (pg/ml)	165.9 $\pm$ 78.2 (n=22)	178.5 $\pm$ 138.5 (n=45)	156.4 $\pm$ 101.0 (n=11)	n.s	n.s	n.s
Filtered Ca (mg/day)	4388 $\pm$ 1502	5253 $\pm$ 2012	5421 $\pm$ 1387	n.s	n.s	n.s
% TRCa* (%)	96.6 $\pm$ 2.3	97.4 $\pm$ 1.5	93.2 $\pm$ 2.9	n.s	$p < 0.001$	$p < 0.001$
% TRP (%)	83.3 $\pm$ 7.5	83.0 $\pm$ 7.9	86.1 $\pm$ 4.8	n.s	$p < 0.05$	$p < 0.05$

* mean $\pm$ SD, ** n.s: not significant

Fig. 2 対照群と尿路結石群（正常 Ca 尿症群と高 Ca 尿症群）における尿中 cyclic AMP 排泄量。

Fig. 3 対照群と尿路結石群（正常 Ca 尿症群と高 Ca 尿症群）における腎尿細管 Ca 再吸収率 (% TRCa*) 値。

症群では高 Ca 尿症群に比べ高値であつたが、わずかに有意差とは云い難く、また高 Ca 尿症群と対照群とは差異はなかつた。

血清 Ca^{*} 値とクレアチニンクリアランスとの計算値で得られた腎尿細管 Ca 再吸収率（以下%TRCa* と略す）は高 Ca 尿症群において、他の2群より極めて低い値を呈し、腎尿細管での Ca 再吸収が少ないことがわかつた ($p < 0.001$) (Fig. 3)。

一方血清 Ca^{*} を濾過性 Ca の代表と考へて得られた

糸球体 Ca 濾過量 (Filtered Ca) は、対照群では、やや低い値であつたが、3 群間には有意差は認められなかつた。

腎尿細管再吸収率（以下%TRP と略す）は高 Ca 尿症群では他の2群に比べて高く、腎尿細管での再吸収が多いことがわかつた (Fig. 4)。

Fig. 4 対照群と尿路結石群（正常 Ca 尿症群と高 Ca 尿症群）における腎尿細管 Pi 再吸収率 (% TRP) 値。

Fig. 5 対照群における尿中 cyclic AMP 排泄量と尿中 Ca 排泄量との相関関係。

4. 尿中 Ca 排泄量と上皮小体機能を表わす指標および他の電解質との関係。

尿中 cyclic AMP 排泄量と尿中 Ca 排泄量との相関関係は対照群については、前報の上皮小体機能亢進症とは逆に強い負の相関がみられた ($p < 0.01$)、(Fig. 5)。しかし対照群とほぼ同じ尿中 Ca 排泄量を呈す正常 Ca

Fig. 6 正常 Ca 尿症群における尿中 cyclic AMP 排泄量と尿中 Ca 排泄量との相関関係。

Fig. 7 3日連続測定した尿中 cyclic AMP 排泄量と尿中 Ca 排泄量との関係から分類した正常 Ca 尿症群の亜型。

第 I 型は負の傾きをみた症例、第 II 型は正の傾きをみた症例、第 III 型はその他の症例とした。

第 I 型

(対照群類似型)

第 II 型

(上皮小体機能亢進症類似型)

第 III 型

(不定形型)

尿症群においては尿中 Ca 排泄量と尿中 cyclic AMP 排泄量との間の関係は有意とは言い難かった (Fig. 6)。

そこで正常 Ca 尿症群の個々の症例において尿中 cyclic AMP と尿中 Ca 排泄量との関係をみた。すなわち 3 日間連続測定した尿中 cyclic AMP (y 軸) と尿中 Ca 排泄量 (x 軸) の 3 点の動きから Fig. 7 にしめすごとく 3 型に分類した。

第 I 型; Fig. 5 の対照群のように尿中 Ca、排泄量の増加と共に尿中 cyclic AMP 排泄量は減少し、その傾きは負を示す群。

第 II 型; 前報の Fig. 7 の上皮小体機能亢進症のように両者の排泄量の関係が正の傾きを示す群。

第 III 型; 上記の 2 群にはあてはまらない群。

以上の分類から、第 I 型 (81 症例) だけについて尿中 cyclic AMP 排泄量と尿中 Ca 排泄量との関係をみると Fig. 8 のように、強い相関関係がみられるようになり

Fig. 8 正常 Ca 尿症群の第 I 型における尿中 cyclic AMP 排泄量と尿中 Ca 排泄量との相関関係。

($p < 0.05$)、対照群に類似していることが判った (Fig. 8)。ついで正常 Ca 尿症群の第 II 型 (7 症例) だけにおける尿中 cyclic AMP 排泄量と尿中 Ca 排泄量との関係について検討した。その結果は Fig. 9 に示すごとく、第 I 型にみられた関係とは異なつたもので、まったく逆となり極めて強い正の相関関係をとることが判った ($p < 0.01$) (Fig. 9)。

また尿路結石症群の全症例における尿中 cyclic AMP と尿中 Ca の排泄量との関係は、高 Ca 尿症群が加わることにより、有意な負の相関関係が得られた (Fig. 10)。

Fig. 9 正常 Ca 尿症群の第 II 型における尿中 cyclic AMP 排泄量と尿中 Ca 排泄量との相関関係。

Fig. 10 尿路結石症における尿中 cyclic AMP 排泄量と尿中 Ca 排泄量との相関関係。

しかし対照群と比べるとその相関係数は低く、その相関関係は対照群よりも弱いことが判つた。

血清 PTH 値と尿中 Ca 排泄量との関係も、尿中 cyclic AMP と同様に対照群では有意 ($p < 0.05$) に負に相関関係がみられたが、結石群においては有意な相関関係ではなかつた (Fig. 11, 12)。

%TRCa* と尿中 Ca 排泄量との間には対照群および尿路結石群の両群共に極めて強い負の相関関係がみられた (各々 $p < 0.001$, $p < 0.005$) (Fig. 13, 14)。しかしその関係は対照群において、より強くみられたため、先に述べた正常 Ca 尿症群の分類により、両項目の関係をみた。その結果は第 I 型のみでは対照群と同様、強い正の相関関係が得られたが ($p < 0.001$)、一方第 II 型や第 III 型においては、%TRCa* が低い症例や、対照群や

Fig. 11 対照群における血清 PTH 値と尿中 Ca 排泄量との相関関係。

Fig. 12 尿路結石症における血清 PTH 値と尿中 Ca 排泄量との相関関係。

Fig. 13 対照群における腎尿細管 Ca 再吸収率 (% TRCa*) と尿中 Ca 排泄量との相関関係。

第 I 型でみられた回帰直線から大きくかけ離れている症例がみられた。

糸球体 Ca 濾過量と尿中 Ca 排泄量との関係は、正の

Fig. 14 尿路結石症における %TRCa* と尿中 Ca 排泄量との相関関係.

実線 (—) は結石症全体の回帰直線 ($p<0.005$) で、一点鎖線 (- · -) は正常 Ca 尿症群の第 I 型の回帰直線 ($p<0.001$) を表わす.

Fig. 15 尿路結石症における尿中 Mg 排泄量と尿中 Ca 排泄量との相関関係.

相関傾向はみられたが有意ではなかつた。また% TRP と尿中 Ca 排泄量との間にも正の相関傾向がみられたものの、強い関係ではなかつた。

結石群においてのみ尿中 Mg 排泄量と尿中 Ca 排泄量との間には強い正の相関関係がみられた (Fig. 15) ($p<0.01$). しかし前に分類した正常 Ca 尿症群の各型の間における違いは見出し得なかつた。尿中 Pi 排泄量と尿中 Ca 排泄量との間には相関関係はなく、また血清 Na, Pi, Mg 値や尿中 Na 排泄量と尿中 Ca 排泄量との間にも相関関係を認めなかつた。

5. 尿中 cyclic AMP と Ca 以外の血中及び尿中電解質との関係

前述した尿中 Ca 排泄量の電解質と尿中 cyclic AMP 排泄量との関係は、上皮小体機能亢進症では相関関係がみられた血清 Ca, Ca* 値や、尿中 Pi 排泄量のいずれにおいても、尿中 cyclic AMP 排泄量との間には有意な相関関係を見出し得なかつた。また血清 Mg, Na 値と尿中 cyclic AMP 排泄量との間にも有意な相関を認めなかつた。

6. 尿中 cyclic AMP と他の上皮小体機能を表わす指標との関係

尿中 cyclic AMP 排泄量と血清 PTH との間には、対照群および結石群の両群に正の相関傾向がみられたが有意ではなかつた。また正常 Ca 尿症群の亜型別による相関関係を調べたが、特に特徴的なものは得られなかつた。Ca 濾過量や%TRP と尿中 cyclic AMP 排泄量との関係も、対照群及び結石群の両群共に有意な相関はみられなかつた。

7. 単発結石症と多発又は再発結石症とにおける尿中 Ca 排泄量と尿中 cyclic AMP との比較 (Table 4).

既往歴などから、単発結石と再発結石との区別が明かな症例 (各々32例と48例) の尿中 Ca 排泄量と尿中 cyclic AMP 排泄量について検討した。その結果は Table 4 に示すごとく、再発 (又は多発) 結石症では単発結石症に比べ、尿中 cyclic AMP は低く、尿中 Ca 排泄量は多かったが有意ではなかつた (Table 4)。

8. 腎臓組織内 cyclic AMP 濃度と Ca 含有量について

Table 4 再発結石 (又は多発結石) 症と単発結石症 とにおける尿中 cyclic AMP 排泄量と尿中 Ca 排泄量値.

	Recurrent and/or multiple stone (n=48)	Simple stone (n=32)	p-value **
Urinary cyclic-AMP (μ moles/g.Cr)	2.41* $\pm$ 1.40	3.17 $\pm$ 2.16	n.s
Urinary calcium (mg/day)	175.2 $\pm$ 71.9	149.6 $\pm$ 86.6	n.s

* mean $\pm$ SD, ** n.s: not significant

て。

まず始めに剖検時の腎組織が対照群となり得るかを検討した。死後剖検までの平均時間が約2時間であつたから手術時採取した腎組織を36℃にて2時間放置後、-170℃にて凍結保存した群と、採取直後に凍結保存をした群の組織内 cyclic AMP 濃度を比べた。その結果2時間放置後凍結保存した組織の cyclic AMP 濃度は平均10%前後の活性低下がみられた。このことを考慮に入れて剖検時の腎組織を対照の一部と考えた。

尿路結石症の腎組織内 cyclic AMP 濃度は対照群に比べ皮質、髓質共に有意差はみとめなかつた。一方皮質内の cyclic AMP 濃度は髓質に比べ、対照群と結石群の両群共有意に高濃度であつた(各々 $p<0.05$, $p<0.01$) (Table 5)。

Table 5 対照群と尿路結石症群における腎皮質と腎髓質内の cyclic AMP 濃度。

content of cyclic AMP in kidney			
	Stone group (n=18)	Control group (n=10)	p-value **
Cortex	631.6 ± 352.9 *	577.8 ± 278.7	n.s
Medulla	357.8 ± 282.8	365.1 ± 136.7	n.s
p-value **	p<0.01	p<0.05	

* p moles/g. wet. wt. tissue mean ± SD
** n.s.: not significant

結石群において腎皮質内 cyclic AMP 濃度は、手術前日(一部は前々日)に採尿した尿中 cyclic AMP 排泄量とよい正の相関がみられた($p<0.05$) (Fig. 16)。また腎皮質 cyclic AMP 濃度は尿中 cyclic AMP の

Fig. 16 尿路結石症の腎皮質内 cyclic AMP 濃度と尿中 cyclic AMP 排泄量との相関関係。

Fig. 17 尿路結石症の腎皮質内 cyclic AMP 濃度と尿中 Ca 排泄量との相関関係。

Table 6 対照群と尿路結石症群における腎皮質と腎髓質内 Ca 含有量。

content of calcium in kidney			
	Control group (n=10)	Stone group (n=18)	p-value **
Cortex	0.345 ± 0.128	0.383 ± 0.238 *	n.s
Medulla	0.278 ± 0.093	0.307 ± 0.208	n.s
p-value **	n.s	n.s	

* mg/g. wet. wt. tissue mean ± SD
** n.s.: not significant

時と同様に尿中 Ca 排泄量との間に負の相関がみられた($p<0.05$) (Fig. 17)。

腎組織内 Ca 含有量は結石群において対照群よりもやや高値であつたが、有意差ではなかつた。また腎皮質内 Ca 含有量は髓質に比べ高濃度であるが、有意ではなかつた (Table 6)。また腎組織 Ca 含有量は、腎組織 cyclic AMP 濃度や尿中 Ca 及び cyclic AMP 排泄量との間には有意な相関はみられなかつた。

考 案

尿路結石症における尿中 Ca 排泄量は今回の結果と同様、対照群に比べ有意に多いとの報告がみられる^{3)~7)}。著者はこのことが尿路結石症の発生原因の一つになっているとの推察のもとに、尿路結石症患者には Ca 代謝異常をきたす症例が存在するものと考えた。そこで現在までに Ca 代謝に影響を及ぼしていると報告されている電解質 ($\text{Pi}^{8)~10)}$, $\text{Mg}^{3)4)11)}$, $\text{Na}^{11)12)}$ や尿酸値⁶⁾¹³⁾¹⁴⁾¹⁵⁾ と、上皮小体機能を中心とする内分泌学見地の2面より尿路結石症の Ca 代謝について考案する。

① 尿路結石症群と対照群における尿中および血清電

解質値について

今回得られた対照群の一日尿中 Ca 排泄量は外国の報告値に近づき、以前までの本邦における排泄量に比べると明かに高値であつた。この原因は乳製品など Ca 含有量の多い食物の摂取量が増えたことは勿論、腸管からの Ca 吸収を促進させる蛋白質¹⁶⁾や乳糖¹⁷⁾の摂取量の増加など、食生活の変化によると考える。同時に尿路結石群においても対照群の尿中 Ca 排泄量の平均 $\pm 2SD$ の値である 288mg/day 以上を高 Ca 尿症と設定したが、この値も諸外国の報告値の 300mg/day とほぼ同値であつた^{8) 18) 19) 20)}。

尿中 Pi 排泄量は正常 Ca 尿症群において他の 2 群より有意に高値であつたが、同様の報告はみられず、その結果は諸家により異なる。対照群では結石群より高排泄量との報告²¹⁾がある一方、その逆もあり²²⁾、その他は両群に差異がないとの意見が多い^{3) 6) 23) 24)}。尿中 Pi 排泄量は血清 Pi 値および % TRP と係わりを持つので、% TRP (第 3 項) のところにて詳しく考察したい。

尿中 Mg 排泄量は高 Ca 尿症群では正常 Ca 尿症群よりも高値であつた。同様の報告を Wilson ら²¹⁾もしている。さらに結石群では対照群に比べ、尿中 Mg 排泄量が少ないとのデータや⁵⁾、正常 Ca 尿の結石群では、対照群より排泄量が少ないとの報告²¹⁾、尿中の Mg は結石形成の防止に役立つとの説もある^{3) 11)}。以上の事実と今回の結果を考えあわせると、高 Ca 尿症群では高 Ca 尿が、また正常 Ca 尿症群では低 Mg 尿が各々結石の原因の一つとなつているものと考え。しかし尿中 Mg 排泄量についての観察は尿中 Pi 同様同一でない。例えば著者ら自身、別の機会に検討した対象が多少異なる結果では、対照群は正常 Ca 尿症群は勿論、高 Ca 尿症群と比べても有意に高い尿中 Mg 排泄量をみていた²⁵⁾。他に結石群と対照群との間に差異がなかつたとの報告^{6) 22)}もあり、興味ある今後の検討課題ともいえる。但し、尿中 Mg 排泄量は尿中 Ca 排泄量とは正の相関をみたものの、尿中 cyclic AMP とは有意な相関を得られなかつたことは、尿中 Mg は上皮小体機能とは無関係の機序による変化を呈しているものと推察される。

尿中 Ca 排泄量は尿中 Na の排泄に伴う 2 次的なものであるとの考え方、PTH は腎近位尿細管での Na 再吸収を阻害することから、尿中 Na 排泄量について検討したが、結石群と対照群との間には差異はなかつた。尿中 Na 排泄量は Pi や Mg と異なり諸家の報告は著者

と同様に群間差をみていない^{3) 6) 22) 24)}。

尿中尿酸排泄量は著者の症例では 3 群間に有意差はなかつたが、尿酸異常を伴う Ca 結石症の報告や^{26) ~ 28) 42)}、また尿酸 Ca 結石症患者には高尿酸症を合併する症例が多いことも観察されている^{9) 13) 14)}。

著者の検討結果では血清 Ca 値をはじめ Ca²⁺、Pi、Mg、Na、尿酸値のすべてに結石群と対照群との間に有意差をみとめなかつた。血清電解質についての研究報告は少ないが、血清 Ca²⁺^{23) 24)}、Ca²⁺、Pi^{7) 24)}、尿酸²⁴⁾の観察結果は自験例と同じであつた。但再発結石症は単発結石症に比べ⁹⁾、また高 Ca 尿症群は他の群に比べ⁹⁾、血清 Pi 値が低いとの報告もある。以上のごとく血清電解質は尿中電解質ほど大きい差異がないことがわかつた。

② 尿路結石群と対照群における内分泌的動態について

PTH の second messenger と考えられている尿中 cyclic AMP は²⁹⁾、高 Ca 尿症群で低い値を呈したが、同様のことは Pak ら^{7) 30)}や Liunghall⁵⁾も経験している。さらに自験例の結果とは異なるが再発結石症は単発結石症や対照群に比べ尿中 cyclic AMP が低いとの報告もある³¹⁾。これらの事実は尿路結石症の高 Ca 尿症を呈する機序は前報²⁾の上皮小体機能亢進症とは明かに異なり、上皮小体機能を抑制する何らかの因子が存在することを示唆するものである。

一方血漿 cyclic AMP についての諸家の報告はみられなかつたが、結石群、対照群及びすでに報告²⁾した、上皮小体機能亢進症とも有意差がなかつた。このことは、前報においても詳細に述べた如く、血漿 cyclic AMP は上皮小体機能を余り表わさないものと推察できる³²⁾。

血清 PTH 値は尿中 cyclic AMP と同様に正常 Ca 尿症群では高 Ca 尿症群に比べ高値であつた。しかし尿中 cyclic AMP では有意差であつたが、PTH では有意差でなかつた。さらに尿中 cyclic AMP と血清 PTH 値との間には上皮小体機能亢進症の時のように本来は正の相関関係がみられるべきであるが実際には相関はみられなかつた。このように上皮小体機能亢進症と結石症における違いについて Pak らも経験している⁷⁾。これら 2 つの結果の理由を推論するのは難しいが、前報で詳述したごとく、PTH の測定は進歩したとはいえ、未だ問題があるためと思われる。

% TR Ca²⁺ は高 Ca 尿症群において他の 2 群に比べ極度に低く、糸球体 Ca 濾過量 (Filtered Ca) は高 Ca 尿症群を含め 3 群で有意差がなかつた。また尿中 Ca 排

泄量は次の (1) の計算式として簡易的に考えられることから、

$$\text{尿中 Ca 排泄量} = \text{Filtered Ca} \times \left(1 - \frac{\% \text{TRCa}^*}{100} \right) \dots\dots\dots (1)$$

尿中 Ca 排泄量を観察している因子は %TRCa* と Filtered Ca とからなる。以上の点から高 Ca 尿症の原因は主として %TRCa* の低下、即ち腎尿細管での Ca 再吸収障害が原因であると考えられた。しかし Peacock ら³³⁾ (1967) によると Ca 製剤の静脈内投与の結果では尿中 Ca 排泄量は Filtered Ca と相関をもつて増加したことから、高 Ca 尿症の原因は %TRCa* にあるのではなく、Filtered Ca の増加にあると考えている。ところがこの実験結果は自験例の Ca 摂取時の結果と異なり、静脈内投与であるので、さらに今後検討されるべき点と思われる。

% TRP は高 Ca 尿症群で高値で、正常 Ca 尿症群で低値であることは、前群は後群よりも、上皮小体機能が低下しているという今まで強調してきた点を裏付け得るものである。このことは前述の尿中 Pi 排泄量の結果にも相通じている。すなわち高 Ca 尿症群において尿中 Pi 排泄量の低い理由は上皮小体機能低下によるものと考え得られる。しかし % TRP と尿中 cyclic AMP との関係は正の相関傾向をみるものの、わずかに有意とは言えず、特にこのことは高 Ca 尿症群の症例を付け加えることにより生じてきた。また Weinberger ら⁶⁾ によると特発性高 Ca 尿症では対照群よりも % TRP は低下していることから、上皮小体機能の亢進状態を考え、高 Ca 尿症の原因もその点にあると著者と反対の考えを述べている。一方 Ljunghall ら²⁴⁾ は結石群と対照群との % TRP 値には差異はないと述べており、尿中 Pi の項でも記したごとく、尿路結石症における Pi の動きは大切であるが、現在のところ Ca 代謝や内分泌機能との一定した密接な関係は不明であると言える。

③ 尿中 Ca 排泄量と上皮小体機能を表わす指標との関係

尿中 Ca 排泄量と尿中 cyclic AMP 排泄量との間における負の相関関係は、対照群では有意で強い関係であったのに対し、結石症の正常 Ca 尿症群におけるその関係では有意差はみられなかった。このことから正常 Ca 尿症群における Ca 代謝には、2 つ以上の動態が存在する可能性を考え、個々の症例について、尿中 Ca 排泄量と尿中 cyclic AMP 排泄量との関係を検討したところ Fig. 7 のごとく 3 群に分類できることがわかった。こ

の分類によると、対照群のように尿中 Ca 排泄量の増加と共に尿中 cyclic AMP 排泄量が減少する群 (第 I 型) が 81 例 (87.1%) と大半を占め、他に上皮小体機能亢進症にみられたごとく、両排泄量が正の関係を示す群 (II 型) は 7 例 (7.5%) で、第 I 型や第 II 型に属さない第 III 型が 5 例 (5.4%) 含まれていることが判つた。

第 I 型だけについて尿中 Ca 排泄量と尿中 cyclic AMP 排泄量との関係をみると、その負の相関関係は有意なものとなり、対照群にみられた関係と似ていることが判つた。

一方第 II 型では尿中 Ca 排泄量と尿中 cyclic AMP 排泄量との関係は第 I 型とは異なり正の相関関係がみられた。

これらの点から正常 Ca 尿症群の各亜型における Ca 代謝の動態を上皮小体機能からながめてみると、第 I 型は腸管からの Ca 吸収などによる外部からの Ca 値の動きが先行し、それに反応して上皮小体機能が変化すると考えられる。

それに対して第 II 型の Ca 代謝を明確に論じすることは難しいが、この型の症例は上皮小体が主体性を持つており、その動きを Ca 値が反映しているものと推察したい。

この II 型における結石形成の機序は上皮小体機能亢進症のごとく腎実質内に Ca 沈着の、matrix となるべき酸性ムコ多糖類の沈着が多いことや、時期によつては一時的にせよ上皮小体機能が亢進され、尿中 Ca 排泄量が多くなるためと推察される。しかしこの第 II 型や第 III 型の Ca 代謝の機序を知ることは、尿路結石の発生原因の究明に重要で、今後検討されるべき興味ある点と考える。

④ 腎臓組織内 cyclic AMP 濃度及び Ca 含有量について

人体における腎組織 (手術時の) 内の cyclic AMP 濃度の報告は見出せなかつたが、ラットに於いては $880 \pm 92^{34)}$ や、 $2,100 \pm 200^{10)}$ pmole/g, wet. weight. tissue, $14.7 \pm 1.1^{35)}$ や、 $22.4 \pm 3.4^{36)}$, pmole/mg, protein の報告のごとく、著者の測定値よりやや高い。PTH が腎組織において作用する部位は、PTH の荷重実験により cyclic AMP や、アデニールサイクレース^{39) 40)} が主に腎皮質で上昇することや、蛍光抗体法による cyclic AMP の局在性の証明¹³⁾ から腎皮質と考えられている。今回腎皮質と腎髄質との各々の cyclic AMP 濃度を測定したところ、結石群や対照群の両群において腎皮質の濃度は腎髄質の濃度に比べ、有意に高値であつた。この結果は

上に述べたごとく、PTH が腎において作用する部位は主に腎皮質であることを証明すると共に、尿中 cyclic AMP の由来が PTH が作用した結果のものであることを傍証したものと考える。

腎組織内 cyclic AMP 濃度に影響を与えていると考えられている物質は、PTH の他にカテコールアミン³⁵⁾、コルチゾール³⁶⁾などがあるが、その程度は PTH に比べると雲泥の差があるとされている。たとえこれらの因子を考慮に入れても、腎組織内 cyclic AMP 濃度と尿中 cyclic AMP 排泄量との間には正の相関があり、また腎組織内濃度と尿中 Ca 排泄量との間には負の相関がみられたことは、尿中 cyclic AMP の由来は前述のごとく、PTH が腎尿細管で作用した結果生じたものであることを裏づけたと云える。また腎組織内で作用をし終えたり、過剰生産された cyclic AMP の多くは尿中に放出されることが推察され、このことは腎臓において cyclic AMP を介して作用している物質の研究をするに際しては、尿中 cyclic AMP は有効でかつ必要なものであることを示唆している。

一方組織内 Ca 含有量は、組織内 cyclic AMP 濃度や尿中の Ca あるいは cyclic AMP 排泄量のいずれとも相関はなかつた。この理由は腎組織内には上皮小体と関係のない Ca が多く存在するためと考える。

結 語

尿路結石症の原因の一つに Ca 代謝異常が存在するとの考えのもとに、Ca 代謝に影響を及ぼしていると考えられている血清および尿中電解質 (Pi, Mg, Na) や尿酸、それに上皮小体機能を中心とする内分泌学的見地から、尿路結石症の Ca 代謝を調べた。その結果次の点が明かになった。

1. 今回検査をした対象は腎機能が良好な男性入院患者のみで、上部尿路結石症109例と対照群37例である。対照群の尿中 Ca 排泄量は $133.6 \pm 77.0 \text{ mg/day}$ で、結石群では $157.8 \pm 97.8 \text{ mg/day}$ と高い値であつた。そこで以下の検討を進めるに当たり、対照群の尿中 Ca 排泄量の平均 $+2\text{SD}$ の値である 288 mg/day を境に高 Ca 尿症群 ($n=16$) と、正常 Ca 尿症群 ($n=93$) に分けた。高 Ca 尿症群の尿中 Ca 排泄量は他の2群に比べ極めて高値であるが ($p<0.001$)、正常 Ca 尿症群と対照群とは有意差はなかつた。

1. 尿中 Pi 排泄量は正常 Ca 尿症群において他の2群よりも高値で ($p<0.05$)、尿中 Mg 排泄量は高 Ca 尿症群において正常 Ca 尿症群よりも高い値であつた ($p<$

0.05)。尿中 Na、尿酸排泄量や血清電解質、尿酸値は3群間に有意差はなかつた。

1. 尿中 cyclic AMP 排泄量は高 Ca 尿症群では他の2群に比べ有意に少なく ($p<0.05$)、血漿 cyclic AMP は前報の上皮小体機能亢進症を含め群間に有意差を認めなかつた。血清 PTH 値は高 Ca 尿症群では正常 Ca 尿症群よりも低値であつたが、有意差はほとんど認めなかつた。 $\% \text{TRCa}^*$ は高 Ca 尿症群において他の2群よりも著しく低値を示した ($p<0.001$)。一方糸球体 Ca 濾過量は3群間に差異はなかつた。また $\% \text{TRP}$ は高 Ca 尿症群において他の2群よりも有意に高い値であつた ($p<0.05$)。

以上の結果から高 Ca 尿症群では前報の上皮小体機能亢進症とはまったく逆に、何らかの機序で上皮小体機能が抑制されていることが判つた。

1. 尿中 cyclic AMP 排泄量と尿中 Ca 排泄量との関係は対照群と結石群のいずれにおいても有意な負の相関関係があつたが、対照群はより強い関係がみられた (各々 $p<0.01$, $p<0.05$)。また結石症の正常 Ca 尿症群におけるその関係は有意でないことから、正常 Ca 尿症群の中には2つ以上の Ca 動態が存在する可能性を考え、個々の症例におけるその両排泄量の関係から Fig. 7 のように分類した。すなわち両排泄量の関係が対照群のごとく負の傾きを示した群 (第 I 型) では、両排泄量は有意に負の相関が得られた。一方正の傾きを示した群 (第 II 型) や第 I 型や第 II 型に当てはまらない群 (第 III 型) では、両排泄量は第 I 型とは逆に正の相関傾向がみられた。

$\% \text{TRCa}^*$ と尿中 Ca 排泄量とは対照群において極めて強い負の相関がみられたが ($p<0.001$)、結石群ではその関係は少く弱くなつた ($p<0.005$)。そこで先に述べた正常 Ca 尿症群の分類方法により両項目の関係を調べたところ、第 I 型のみでは対照群と同様となり、強い負の相関関係がみられた。しかし第 II 型や第 III 型の症例の中には $\% \text{TRCa}^*$ 値が低く、第 I 型や対照群でみられた回帰直線から大きくかけ離れ、負の相関はなくばらつきがみられた。

以上のことから正常 Ca 尿症群の Ca 代謝は大きく2群に大別できることが判つた。第 I 型の Ca 代謝は外部からの Ca の影響をうける上皮小体機能が変化し、その結果尿中 Ca 排泄量が決まるものと思われる。一方第 II 型の Ca 代謝は今回の検査結果だけから明確にすることは難しいが、上皮小体機能に主体性があり、その影響を

うけて Ca 値が変わると推察され、2 群の Ca 代謝はまったく正反対であることが判明した。

1. 尿中 Mg 排泄量は尿中 Ca 排泄量との間に正の相関があるが、尿中 cyclic AMP との間には相関はないことから、正常 Ca 尿症群に於る尿中 Mg が低い理由は非内分泌的因子が考えられた。但、諸家の報告と考え合わせ正常 Ca 尿症群の結石発生の一因は低 Mg 尿が考えられた。

1. 尿中 cyclic AMP と相関がある電解質は尿中 Ca 排泄量以外なく、血清 PTH との相関も正としてみられたが有意ではなかった。

1. 単発結石と多発（又は再発）結石における Ca 代謝と尿中 cyclic AMP を検討したが、再発結石群において尿中 Ca 排泄量がわずかに多い他は有意差はみられなかった。

1. 腎組織内 cyclic AMP 濃度と尿中 cyclic AMP 排泄量および尿中 Ca 排泄量との間には各々正および負の相関関係がみられた（いずれも $p < 0.05$ ）。また腎皮質内 cyclic AMP 濃度は髄質の濃度に比べ高値であったことは、尿中 cyclic AMP の由来は PTH が腎皮質の尿細管で作用した結果生じるものであるとする諸家の報告と一致する。

稿を終えるにあたり、御指導、御校閲を賜わった恩師栗田孝教授並びに大阪大学園田孝夫教授に深く感謝致します。また直接の御指導をいただいた八竹直助教授に感謝致します。

本論文の要旨は第67回日本泌尿器科学総会および第10回日本腎臓学会西部部会パネルディスカッション「尿路結石症と内分泌代謝異常」で発表した。

文 献

- 1) 郡健二郎, 八竹 直, 栗田 孝: 尿路結石症の発生原因に対する内分泌学的検討。第1報。cyclic AMP の基礎的検討。日泌尿会誌 **71**, 614—625, 1980。
- 2) 郡健二郎, 八竹 直, 栗田 孝: 尿路結石症の発生原因に対する内分泌学的検討。第2報。原発性上皮小体機能亢進症における cyclic AMP の動態について。日泌尿会誌 **71**, 626—637, 1980。
- 3) Ljunghall, S., Christensson, T. and Wengle, B.: Prevalence & incidence of renal stone disease in a healthscreening programme. Scand. J. Urol. Nephrol., **41**, 6—38, 1977。
- 4) Tiselius, H.G., Almgård, L.E., Larsson, L. and Sörbo, B.: A biochemical basis for grouping of patients with urolithiasis. Eur. Urol., **4**, 241—249, 1978。
- 5) Ljunghall, S.: Incidence and natural history of renal stone disease and its relationship to calcium metabolism. Eur. Urol., **4**, 424—430, 1978。
- 6) Hallson, P.C. and Rose, G.A.: A new urinary test for stone “activity”. Br. J. Urol., **50**, 442—448, 1978。
- 7) Pak, C.Y.C., Ohata, M., Lawrence, E.C. and Snyder, W.: The hypercalciurias: Cause, Parathyroid functions, and diagnostic criteria. J. Clin. Invest., **54**, 387—400, 1974。
- 8) Weinberger, A., Sperling, O., Schechter, J., Liberman, U.A., Pinkhas, J. and De Vries, A.: Urolithiasis associated with hypercalciuria. Int. Urol. Nephrol., **9**, 213—216, 1977。
- 9) Rits, E., Schmidt-Gayk, H. and Möhring, K.: Pathophysiology and therapy of hypercalciuria in patients who form recurrent stones. Eur. Urol., **1**, 131—133, 1975。
- 10) Beck, N., Webster, S.K. and Reineck, H.J.: Effect of fasting on tubular phosphorus reabsorption. Am. J. Physiol., **237**, 241—246, 1979。
- 11) Ljunghall, S., Christensson, T. and Wengle, B.: Prevalence and incidence of renal stone disease in a healthscreening programme. Scand. J. Urol. Nephrol., **41**, 39—54, 1977。
- 12) Lemann, J. Jr., Adams, N.D. and Gray, R.W.: Urinary calcium excretion in human beings. N. Engl. J. Med., **301**, 535—541, 1979。
- 13) Coe, F.L. and Raisz, L.: Allopurinol treatment of uric acid disorders in calcium stone formers. Lancet, **1**, 129—131, 1973。
- 14) Coe, F.L. and Kavalich, A.G.: Hypercalciuria and hyperuricosuria in patients with calcium nephrolithiasis. N. Engl. J. Med., **291**, 1344—1350, 1974。
- 15) Pak, C.Y.C., Waters, O., Arnold, L., Holt, K., Cox, C. and Barilla, D.: Mechanism for calcium nephrolithiasis among patients with hyperuricosuria: Super saturation of urine with respect to monosodium urate. J. Clin. Invest., **59**, 426—431, 1977。
- 16) McCance, R.A., Widdowson, E.M. and Lehmann, H.: The effect of protein intake on the absorption of calcium and magnesium. Bioch. J. **36**, 686—691, 1942。
- 17) Greenwald, E. and Samachson, J.: Effect of lactose on calcium metabolism in man. J. Nut., **79**, 531—537, 1963。
- 18) Martinez-Maldonado, M.: Continuing challenges to the understanding of the definition and pathophysiology of hypercalciuria. Nephron, **24**, 209—211, 1979。
- 19) Blacklock, N.J. and Macleod, M.A.: Cal-

- cium-47 absorption in urolithiasis. *Br. J. Urol.*, **46**, 377—384, 1974.
- 20) Coe, F.C.: Treated and untreated recurrent calcium nephrolithiasis in patients with idiopathic hypercalciuria, hyperuricosuria or no metabolic disorder. *Ann. Int. Med.*, **87**, 404—410, 1977.
 - 21) Wilson, D.R., Pylypchuk, G. and Ehrig, U.: Idiopathic calcium nephrolithiasis. 2. Differences between hypercalciuric and normocalciuric persons with recurrent kidney stone formation and persons without such a history. *Can. Med. Assoc. J.*, **120**, 666—669, 1979.
 - 22) Yendt, E.R. and Cohanin, M.: Prevention of calcium stones with thiazides. *Kidney Int.*, **13**, 397—409, 1978.
 - 23) Benabe, J. and Martinez-Maldonado, M.: Some characteristics of recurrent calcium stone formers in Puerto Rico. *Urology*, **14**, 13—17, 1979.
 - 24) Ljunghall, S. and Waern, A.U.: Urinary electrolytes in renal stone formers and healthy subjects a population study of 60-year-old men. *Scand. J. Urol. Nephrol.*, **41**, 55—75, 1977.
 - 25) 八竹 直, 郡健二郎: 尿路結石症に関する検討. 特にカルシウム結石を中心にして 泌尿紀要 **26**, 709—717, 1980.
 - 26) Coe, F.L.: Hyperuricosuric calcium oxalate nephrolithiasis. *Kidney Int.*, **13**, 418—422, 1978.
 - 27) Dent, E.D. and Sutor, D.J.: Presence or absence of inhibitor of calcium oxalate crystal growth in urine of normals and of stone formers. *Lancet*, **1**, 776—778, 1971.
 - 28) Smith, M.J.V., Hunt, L.D., King, J.S. Jr. and Boyce, W.H.: Uricemia and urolithiasis. *J. Urol.*, **101**, 637—642, 1969.
 - 29) Chase, L.R. and Aurbach, G.D.: Parathyroid function and renal excretion of 3'.5'. adenylic acid. *Proc. Nat. Acad. Sci.*, **58**, 518—525, 1967.
 - 30) Pak, C.Y.C. and Galosy, R.A.: Fasting urinary calcium and adenosine 3'.5'-monophosphate: A discriminant analysis for the identification of renal and absorptive hypercalciurias. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **48**, 260—265, 1979.
 - 31) Nelson, J.H., Rehm, R.A., Riemenschneider, H.W., Wise, H.A., Pelug, B., Kemple, K., Whitehouse, W.K. and Winter, C.C.: Oral calcium tolerance and urinary cyclic AMP in urolithiasis. *Urology*, **12**, 519—523, 1978.
 - 32) Wälinder, O., Ljunghall, S. and Wibell, L.: Urinary excretion of cyclic AMP in hyperparathyroidism. *Scand. J. Urol. Nephrol.*, **12**, 67—71, 1978.
 - 33) Peacock, M., Nordin, B.E.C. and Hodgkinson, A.: Importance of dietary calcium in the definition of hypercalciuria. *Br. Med. J.*, **3**, 469—471, 1967.
 - 34) Steiner, A.L., Pagliara, A.S., Chase, L.R. and Kinhis, D.M.: Radioimmunoassay for cyclic nucleotides II. Adenosine 3'.5'-monophosphate and guanosine 3'.5'-monophosphate in mammalian tissues and body fluids. *J. Biol. Chem.*, **247**, 1114—1120, 1972.
 - 35) Kurokawa, K., Lenchner, G. and Massry, S.G.: Interaction between parathyroid hormone and catecholamines on renal cortical cyclic AMP. *Nephron*, **18**, 60—67, 1977.
 - 36) Marcus, R., Orner, F., Arvesen, G. and Lundquist, C.: Thiazide diuretics do not potentiate cAMP response to parathyroid hormone. *Metabolism*, **27**, 701—710, 1978.
 - 37) Chase, L.R. and Aurbach, G.D.: Renal adenylyl cyclase: Anatomically separate sites for parathyroid hormone and vasopressin. *Science*, **159**, 545—547, 1968.
 - 38) Hekkelman, B.N.J.W. and Heersche, J.N.M.: The effect of cortisol on the adenosine 3'.5'-monophosphate response to parathyroid hormone of bone in vitro. *Endocrinology*, **104**, 1130—1135, 1979.
 - 39) Nickols, G.A., Carnes, D.L., Anast., C.S. and Forte, L.R.: Parathyroid hormone-mediated refractoriness of rat kidney cyclic AMP system. *Am. J. Physiol.*, **236**, E401—E409, 1979.
 - 40) Drezner, M.K. and Burch, W. M. Jr.: Altered activity of the nucleotide regulatory site in the parathyroid hormone-sensitive adenylyl cyclase from the renal cortex of a patient with pseudohypoparathyroidism. *J. Clin. Invest.*, **62**, 122—127, 1978.
 - 41) Dousa, T.P., Barnes, L.D. and Steiner, A.L.: Immunohistochemical localization of 3'.5'-cyclic AMP and 3'.5'-cyclic GMP in rat renal cortex: Effect of parathyroid hormone. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, **74**, 3569—3573, 1977.
 - 42) Pak, C.Y.C.: Effect of oral purine load and allopurinol on the crystallization of calcium salts in urine of patients with hyperuricosuric calcium urolithiasis. *Am. J. Med.*, **65**, 593—598, 1978.

(1980年3月31日受付, 特別掲載)